

Antibiothérapie générale dans l'acné

L'indication principale des antibiotiques par voie générale dans l'acné est l'acné inflammatoire, modérée à sévère. Les principales molécules utilisées sont les tétracyclines et leurs dérivés. Les macrolides (érythromycine) et le cotrimoxazole-triméthoprim peuvent représenter une autre thérapeutique. Les antibiotiques agissent essentiellement sur les lésions inflammatoires superficielles (papules et pustules) et ont peu d'action comédolytique. Les antibiotiques diminuent le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes*. De plus, ils ont une activité anti-inflammatoire. Les effets secondaires dépendent du type de molécule; cependant les effets secondaires sévères sont rares. Des souches de *Propionibacterium acnes* résistantes aux antibiotiques se développent. Elles justifient la mise en place de règles concernant l'utilisation des antibiotiques dans l'acné.

Brigitte DRÉNO

Clinique dermatologique
Centre hospitalier universitaire
Hôtel-Dieu
44093 Nantes Cedex 1
Mél: bdreno@wanadoo.fr

Les antibiotiques par voie générale dans l'acné sont utilisés depuis plus de 30 ans et sont largement prescrits.¹ La logique de leur utilisation repose sur 2 éléments: 1. il existe dans l'acné des lésions inflammatoires superficielles représentées par les papules, les pustules et des lésions inflammatoires profondes que sont les nodules; 2. une bactérie anaérobie joue un rôle dans le développement des lésions inflammatoires de l'acné: *Propionibacterium acnes*.

Comment *Propionibacterium acnes* agit-il dans l'acné?

Il n'agit pas seulement par une simple action infectieuse locale au niveau du follicule pilosébacé, mais il a une activité inflammatoire propre, qui passe par différents mécanismes:

- il produit des lipases qui hydrolysent les triglycérides du sébum, aboutissant à la formation d'acides gras libres qui ont une activité pro-inflammatoire sur les tissus environnants, et chimiotactique pour les polynucléaires;
- il active la voie classique du complément par l'intermédiaire d'anticorps et la voie alterne du complé-

ment; cette activation du complément induit la production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires;

- il induit la production d'anticorps contre un polysaccharide acide qu'il libère pendant sa phase de croissance; le taux d'anticorps est corrélé à la gravité de l'acné;
- il libère par ailleurs des facteurs chimiotactiques qui diffusent à travers la paroi du follicule pilosébacé, attirant ainsi des polynucléaires;
- il produit des protéines de choc thermique qui, sous l'effet d'un stimulus, favoriseraient le développement de la réaction inflammatoire locale;
- il stimule la production d'interleukine 1, cytokine de l'inflammation par les kératinocytes de l'épiderme et du follicule pilosébacé.

Ainsi, *Propionibacterium acnes* joue un rôle primordial dans l'induction et le maintien de la phase inflammatoire de l'acné.

Antibiotiques utilisés dans l'acné

Différentes molécules utilisées dans l'acné

Les antibiotiques utilisés en France dans l'acné et qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication sont essentiellement les cyclines. On distingue: les cyclines de 1^{re} génération, avec les tétracyclines (500 mg à 1 g/j); les cyclines de 2^e génération, avec la lymécycline (300 mg/j pendant 10 à 15 j puis 150 mg/j), la doxycycline (100 mg/j pendant 15 j puis 50 mg/j), et la minocycline (100 mg/j pendant 15 j puis 50 mg/j).

Toutes les études contrôlées (à l'exception de la tétracycline, pour laquelle aucune étude contrôlée n'a été faite) réalisées dans cette indication ont été validées sur des périodes de 3 mois. Il n'y a pas eu d'essai thérapeutique assurant un suivi des lésions d'acné au delà. De ce fait, on ne connaît pas le taux de rechute lors de l'arrêt d'un traitement par cyclines. Par ailleurs, la différence d'action entre cyclines de 1^{re} et 2^e génération repose essentiellement sur la rapidité de la réponse thérapeutique, mais il n'existe pas de différence significative démontrée sur l'efficacité. En pratique quotidienne, la durée d'utilisation d'un antibiotique systémique dans l'acné ne doit pas dépasser 4 à 6 mois, du fait des risques d'induction de résistances bactériologiques. En cas d'échec ou de contre-indication des cyclines, l'érythromycine (0,5 à 1 g/j) ou le triméthoprim-sulfaméthoxazole peuvent être utilisés.

Mécanismes d'action des antibiotiques dans l'acné

Les cyclines, comme l'érythromycine et le triméthoprim-sulfaméthoxazole, agissent sur les lésions inflammatoires d'acné non seulement par une action anti-infectieuse, en diminuant le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes*, mais aussi par une action anti-inflammatoire. En effet, ils inhibent le chimiotactisme des polynucléaires. De plus, les cyclines diminuent la production de monoxyde d'azote, produit lors d'une réaction inflammatoire qui altère les cellules. Elles possèdent une activité antilipasique et induisent la production de prostaglandine E2. De manière plus spécifique, la doxycycline et la minocycline inhibent la formation du granulome inflammatoire dans les tissus, inhibant la production de 2 cytokines et favorisant la réaction inflammatoire locale, le *tumour necrosis factor* α (TNF α) et l'interleukine 6. Enfin, la minocycline induit la production d' α MSH (*melanocyte stimulating hormone*), neuromédiateur qui régule négativement la réaction inflammatoire et l'expression de la superoxyde dismutase kératinocytaire, qui favorise l'élimination des radicaux libres. Aujourd'hui, nous ne savons pas quel est le mécanisme d'action le plus efficace (infectieux ou anti-inflammatoire)



1 Lésions inflammatoires superficielles de l'acné (papules et pustules).

des antibiotiques sur les lésions d'acné. Mais l'action anti-inflammatoire justifie l'utilisation de ces antibiotiques à faibles doses (doses inférieures à celles utilisées pour une action anti-infectieuse habituelle) sur une longue période. Les cyclines ont très peu d'action sur les autres mécanismes qui interviennent dans la formation des lésions d'acné, à savoir les anomalies de la kératinisation de l'épithélium du canal du follicule pilosébacé et l'augmentation de production de sébum par les glandes sébacées.

Indications

Les antibiotiques sont efficaces sur les lésions inflammatoires superficielles de l'acné (papules et pustules) (fig. 1), et à un moindre degré sur les lésions inflammatoires profondes (fig. 2). Les études de la littérature² démontrent un taux de réduction des lésions inflammatoires superficielles par les cyclines allant de 35 à 60 % après 3 mois de traitement. Le

délai d'efficacité est en moyenne de 6 à 8 semaines. Les antibiotiques ont une très faible activité sur les lésions rétentionnelles (comédons et microkystes). Les antibiotiques systémiques sont ainsi utilisés dans l'acné inflammatoire modérée à sévère du visage, qui ne peut être contrôlée du fait du nombre de lésions par un simple traitement local, ou dans l'acné inflammatoire étendue à d'autres localisations que le visage (tronc, membres supérieurs). Ils sont alors rarement utilisés seuls mais en association avec un traitement local à type de peroxyde de benzoyle ou de rétinoïdes topiques, qui agissent en synergie avec l'antibiotique sur les lésions inflammatoires et ont en plus une activité sur les lésions rétentionnelles concernant les rétinoïdes.

Effets secondaires des antibiotiques

Cyclines

Les effets secondaires des cyclines sont variés, mais en général modérés. Les plus fréquents sont les troubles digestifs, les candidoses vaginales et la photosensibilité. Celle-ci existe surtout avec les cyclines de 1^{re} génération et la doxycycline (phototoxicité), et elle est dépendante de la dose. Elle demeure exceptionnelle pour la minocycline, quelle qu'en soit la dose. L'hypertension intracrânienne bénigne est un effet secondaire rare mais bien connu des tétracyclines, en particulier de la minocycline. Les cyclines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans ainsi que chez la femme enceinte aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, car



2 Lésions inflammatoires profondes (nodules).

elles exposent le fœtus à un risque de coloration des dents de lait. Les ulcérations œsophagiennes créées par le contact d'un comprimé de doxycycline pris le soir au coucher avec une quantité d'eau insuffisante nécessitent de bien expliquer au patient le mode de prise du médicament. L'association cyclines et isotrétinoïne est contre-indiquée, du fait des risques d'hypertension intracrânienne.

D'autres effets secondaires plus spécifiques et beaucoup plus rares ont été décrits. Ils concernent surtout la minocycline : des pigmentations cutanées et muqueuses et des troubles vestibulaires, dont l'incidence est très controversée mais qui semble être autour de 3-4 %, sans relation avec la dose. Des manifestations systémiques rares mais graves ont été décrites avec la minocycline,³ telles que : des syndromes lupiques ou des hépatites auto-immunes ; des réactions d'hypersensibilité (quelques rares cas également avec la doxycycline) regroupant les pneumopathies à éosinophiles, les néphropathies et les hépatites d'hypersensibilité ; des pseudomaladies sériques. Seul le syndrome lupique apparaît lié à la dose cumulative. Au total, les effets secondaires graves liés à la minocycline, bien que très rares, doivent inciter à la prudence ; il est donc recommandé de n'utiliser la minocycline qu'en seconde intention, après échec ou rechute avec les cyclines de 1^{re} génération ou avec la doxycycline.

Érythromycine et triméthoprim-sulfaméthoxazole

L'érythromycine est en général bien tolérée, les effets secondaires les plus fréquents étant digestifs. Le triméthoprim-sulfaméthoxazole peut être à l'origine d'un syndrome de Lyell et d'agranulocytose, dont la gravité amène à limiter son utilisation dans l'acné.

Résistances bactériennes et antibiotiques dans l'acné

Les colonies de *Propionibacterium acnes* résistantes aux cyclines et à l'érythromycine sont retrouvées avec une fréquence croissante chez les patients acnéiques.⁴ Ainsi, le pourcentage de patients acnéiques traités porteurs de

colonies de *Propionibacterium acnes* est de 70 % avec l'érythromycine et la clindamycine, de 38 % avec les cyclines de 1^{re} génération, de 33 % avec la doxycycline, et inférieur à 10 % avec la minocycline qui reste la cycline induisant le moins de résistance à ce jour. Cela peut s'expliquer notamment par une concentration élevée dans le follicule pilosébacé. À ce jour, une corrélation entre échec thérapeutique ou rechute et présence de souches résistantes chez le patient traité n'a pas été formellement démontrée. Des études sont en cours. Le risque majeur est la transmission possible de cette résistance à des bactéries potentiellement pathogènes chez l'homme, comme les klebsielles.

Ainsi, pour éviter le développement de ces résistances bactériologiques, il convient de respecter quelques règles dans l'utilisation des antibiotiques :⁵ utiliser les antibiotiques pendant une durée limitée (4 à 6 mois au maximum) ; obtenir une bonne observance du patient ; éviter la multiplication de cures itératives séquentielles avec différents antibiotiques ; éviter l'utilisation concomitante d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie systémique ; privilégier l'utilisation combinée d'un traitement systémique avec un traitement local par peroxyde de benzoyle ou rétinoïde local, qui serait bénéfique sur l'apparition de souches résistantes.

Conclusion

La prescription des antibiotiques dans l'acné doit avant tout répondre à la règle d'un maximum d'efficacité avec un minimum de risque d'induction d'effets secondaires sévères. Leur indication est l'acné inflammatoire modérée à sévère, et plus particulièrement les acnés ayant une extension en dehors du visage, et les acnés résistantes aux traitements locaux ou susceptibles d'induire rapidement des cicatrices. ■

SUMMARY

Antibiotic treatment of acne

Brigitte Dréno

The primary indication for systemic antibiotics is acute therapy for moderate-to-severe inflammatory acne. The preferred agents include tetracyclines and derivatives; macrolides, co-trimoxazole, and trimethoprim may represent acceptable alternatives. Antibiotics act mainly on inflammatory lesions (papules and pustules) and are only slightly comedolytic. Oral antibiotics reduce the number of *Propionibacterium acnes*. In addition, they have an anti-inflammatory activity. The side effects associated with oral antibiotics for acne depend on the drug; however, severe side effects are not common. Resistant strains of *Propionibacterium acnes* to antibiotics are increasing. Thus, general guidelines are useful when utilizing oral antibiotic therapy in acne.

Rev Prat 2002 ; 52 : 841-3

RÉFÉRENCES

1. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998 ; 196 : 135-9.
2. Bernier C, Dréno B. Minocycline. *Ann Dermatol Vénereol* 2001 ; 128 : 627-37.
3. Somech R, Arav-boger R et al. Complications of minocycline therapy for acne vulgaris: case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1999 ; 16 : 469-72.
4. Noyon V, Legallou F et al. The resistance of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* to cyclines. The Research and Study Group on Acne. *Ann Dermatol Vénereol* 1998 ; 125 : 885-7.
5. Dréno B, Quéréux G. Acné. In: *Encycl Med Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 20012-0650, 2001, 5p.